



P.B.5818 - Patentlaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
☎ +31 70 340 2040
TX 31651 epo nl
FAX +31 70 340 3016

Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Offic eur pée
des brevets

Generaldirektion 1

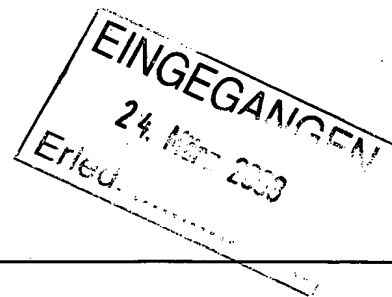
Directorate General 1

Direction Générale 1

BOEHRINGER ING. PHARMA GMBH KG

A Patente - K 31-00-01

88397 Biberach



Datum/Date

18/03/03

Zeichen/Ref./Réf. 1/1375	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 02016686.4 2117
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	

Übersendung von/Transmission of/Envoi de

Antrag vom/Request dated/Requête du 04/03/03

- ☐ Kopien bei Akteneinsicht nach Regel 94(3) EPÜ
Copies in the case of inspection of files pursuant to Rule 94(3) EPC
Copies en cas d'inspection publique selon la règle 94(3) CBE
- ☐ Beglaubigung
Certification
Certification
- ☒ 1 Prioritätsbeleg(e)/priority document(s)/document(s) de priorité R. 94(4)
- ☐ Ausfertigung(en) der Patenturkunde nach Regel 54(2) EPÜ
Duplicate of the patent certificate pursuant to Rule 54(2) EPC
Duplicata du certificat de brevet, selon la Règle 54(2) CBE
- ☐ Auszug aus dem Register nach Regel 92(3) EPÜ
Extract from the register pursuant to Rule 92(3) EPC
Extrait du registre selon la Règle 92(3) CBE
- ☐ Auskunft aus den Akten nach Regel 95 EPÜ
Communication of information contained in the files pursuant to Rule 95 EPC
Communication d'informations contenues dans le dossier selon la Règle 95 CBE
- ☐ Akteneinsicht nach Regel 94(2) EPÜ
Inspection of files pursuant to Rule 94(2) EPC
Inspection publique selon la Règle 94(2) CBE

Rchnung folgt/Invoice to follow/Facture suivra

unter Zugrundelegung von
on the basis of the following
sur la base suivante

Verwaltungsgebühr/Administration fee/Taxe d'administration



Kosten für Kopien/Cost of copies/Frais pour copies (_____)

Blätter)
pages)
feuilles)



Telefax



Zur Abbuchung vom laufenden Konto
to be debited from the deposit account
à débiter du compte courant

Nr.
No. 28000140
n°

PERON L (TEL: 3632)



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02016686.4

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE,
LA HAYE, LE

18/03/03



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 02016686.4

Anmeldetag:
Date of filing: 26/07/02
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
55218 Ingelheim am Rhein
GERMANY

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:

Neue 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide, Verfahren zu ihrer
Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

C07D513/04, A61K31/542, A61P29/00, // (C07D513/04, 333:00, 279:00)

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing:
Etats contractants désignés lors du dépôt:

AT/BG/BE/CH/CY/CZ/DE/DK/EE/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/

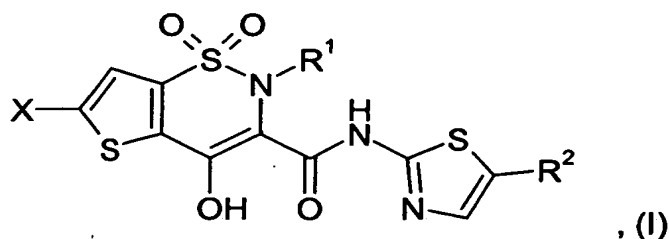
Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

DIE ANMELDUNG WURDE AM 30.01.2003 VOM URSPRÜNGLICHEN ANMELDER:
* BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
AUF DEN OBEN GENANNTEN ANMELDER UMGESCHRIEBEN

26. Juli 2002

**Neue 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltend Arzneimittel**

- 5 Die Erfindung betrifft neue 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel



- 10 deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

- 15 X ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder die Trifluormethylgruppe,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R² eine Methyl- oder Ethylgruppe.

20

Hintergrund der Erfindung

Prostaglandine werden ausgehend von der Arachidonsäure gebildet und spielen eine wichtige Rolle bei entzündlichen Prozessen. Das hat dazu geführt, dass die Hemmung der Prostaglandin-Produktion, speziell die Produktion des PGH₂, ein gängiges Target
25 der anti-entzündlichen Wirkstofffindung ist.

Nicht-steroidale antiinflammatorische Wirkstoffe (NSAIDs) blockieren die Prostaglandinsynthese durch die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase. Herkömmliche NSAIDs bewirken nicht nur eine Verminderung des Schmerzes und der Schwellung, welche mit inflammatorischen Prozessen einhergeht, sondern beeinflussen ebenso aktiv andere
30 Prostaglandin-regulierte Prozesse, welche nicht mit dem entzündlichen Prozess

einhergehen. Daher sind hohe Dosierungen der meisten herkömmlichen NSAIDs mit etlichen Nebenwirkungen verbunden, lebensbedrohliche Geschwüre im Gastrointestinaltrakt eingeschlossen, was deren therapeutisches Potential erheblich mindert.

1971 konnte J.R. Vane (*Nat. New Biol.* **1971**, 231, 232-235) zeigen, dass die Wirkung der NSAIDs auf deren Fähigkeit beruht, die Aktivität der Cyclooxygenase (COX) zu hemmen, was zu einer verringerten Synthese proinflammatorischer Prostaglandine führt.

Das Enzym Cyclooxygenase (COX) katalysiert den ersten Schritt der Synthese von Prostanoiden und existiert in Form von zwei verschiedenen Isoenzymen: der konstitutiv exprimierten Isoform COX-1 und der im Verlauf einer Entzündung induzierten Isoform COX-2 (J.Y. Fu et al., *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 16737-16740). COX-1 wird in nahezu allen Geweben gebildet und vermittelt physiologische Antworten (z.B. Zellschutz des Magens, Thrombozytenaggregation). COX-2 wird von Zellen gebildet, welche in inflammatorische Prozesse involviert sind (z.B. Makrophagen, Monocyten, Synoviocyten), und ist primär für die Synthese der Prostanoiden verantwortlich, welche in pathologischen Prozessen, wie akute oder chronische entzündliche Zustände, involviert sind.

Während eine Hemmung der COX-1 Aktivität durch NSAIDs zu mehreren Nebenwirkungen, wie z.B. gastrointestinalen Geschwüren und Blutungen oder Thrombozyten Dysfunktionen, führt, bedingt die Hemmung der durch COX-2 gebildeten Prostanoiden die antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Wirkung der NSAIDs. Die daraus folgende Hypothese, dass eine selektive COX-2 Hemmung ähnliche therapeutische Wirkungen haben könnte wie die der NSAIDs, aber ohne die genannten Nebenwirkungen, war die Grundlage für die Entwicklung selektiver COX-2 Hemmer als neue Klasse antiinflammatorischer und analgetischer Stoffe mit verbesserter gastrointestinaler Tolerabilität.

Die neuen Substanzen gehören strukturell in die Klasse der Enolcarboxamide (Oxicame). Eine zu dieser Klasse gehörende und kürzlich auf den Markt gekommene Substanz ist das Lornoxicam, das jedoch nicht COX-2 selektiv wirkt.

Das Hemmpotential von Lornoxicam wurde in zwei überwiegend identischen Assays getestet, bei denen unterschiedliche Humanzelltypen verwendet wurden, die spezifisch für COX-1 und COX-2 sind. Dabei hemmte Lornoxicam dosisabhängig die Bildung von TXB₂ in HEL Zellen und die PGF_{1α}-Bildung in LPS-stimulierten Mono Mac 6 Zellen.

Beide COX-Isoenzyme wurden meistens gleichermaßen gehemmt, mit IC_{50} -Werten von $0.003 \mu M$ für COX-1 und von $0.008 \mu M$ für COX-2 (J. Berg et al., *Inflamm. Res.* **1999**, *48*, 369-379).

- 5 Die meisten heute auf dem Markt befindlichen selektiven COX-2 Hemmer gehören der Klasse der Diarylheterocyclen (Coxibe) an (Review: A.S. Kalgutkar, Z. Zhao, *Current Drug Targets* **2001**, *2*, 79-106). Der Mechanismus der COX-2 Selektivität dieser Substanzklasse beruht auf der irreversiblen Hemmung der COX-2 Aktivität, während die COX-1 Aktivität reversibel gehemmt wird. Dies führt dazu, dass die Hemmkonzentrationen für COX-2 wesentlich niedriger sind als für COX-1. Weiterhin bedeutet dies, dass Substanzen dieser Klasse auch im Falle kürzerer Plasmahalbwertszeiten die COX-2 Aktivität über längere Zeit hemmen. So hat Valdecoxib, erstmals beschrieben im US Patent 5,633,272, eine Plasmahalbwertszeit von etwa 8 Stunden, wirkt aber über 24 Stunden, da die COX-2 Aktivität irreversibel gehemmt wird (Product Information Valdecoxib).

- Eine mögliche Ursache des Anstiegens des Myokardinfarkt-Risikos unter der Behandlung mit Coxiben, z.B. mit Rofecoxib (VIGOR Study, C. Bombardier et al. *N. Eng. J. Med.* **2000**, *343*, 1520-1528), ist in der hohen und irreversiblen Hemmung der COX-2 Aktivität zu suchen, bei gleichzeitig keinerlei Effekt auf die COX-1 Aktivität im therapeutischen Dosisbereich. Dies führt zu einem Ungleichgewicht von PGI_2 und TXA_2 .

- Es ist nun Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue COX-2 selektive antiinflammatorisch, analgetisch und antiphlogistisch wirkende Substanzen bereitzustellen, die durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Halbwertszeit gekennzeichnet sind und somit bevorzugt in der akuten Schmerztherapie, aber auch in der chronischen Schmerztherapie, Anwendung finden können. Die Substanzen sollen ferner ein niedriges Verteilungsvolumen im Körper besitzen und die COX-2 Rezeptoren reversibel blockieren.

Detailliert Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I die vorstehen beschriebene Aufgabe lösen und eine herausragende

antiphlogistische Wirkung besitzen, den Entzündungsschmerz hemmen und zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen besonders geeignet sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung aller perakuten, akuten, subakuten, chronischen und rezidivierenden Entzündungen, besonders zur symptomatischen Behandlung akuter Schübe von intermittierender oder chronischer aktivierter Arthrose sowie zur symptomatischen Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis) und zur symptomatischen Behandlung der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

Weiterhin wurde gefunden, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Vorbeugung und Behandlung von Neoplasien geeignet sind, welche Prostaglandine produzieren oder Cyclooxygenase ausschütten, wobei benigne und kanzerogene Tumore, Wachstume und Polypen eingeschlossen sind.

Eine Neoplasie, die (vermehrt) Prostaglandine produziert, umfaßt beispielsweise maligne Gehirntumore, Knochenkrebs, Epithelzellen-Neoplasie wie Basalzellenkarzinom, Adenokarzinom, Krebsformen des Gastrointestinaltraktes wie Lippenkrebs, Mundkrebs, Speiseröhrenkrebs, Dünndarmkrebs und Magenkrebs, Dickdarmkrebs, Leberkrebs, Blasenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Eierstockkrebs, Gebärmutterkrebs, Lungenkrebs, Brustkrebs und Hautkrebs, Prostatakrebs, Nierenzellkarzinom und andere bekannte Krebsarten, die die Epithelzellen im Körper betreffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenso geeignet zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen wie beispielsweise dem Zahnschmerz nach Zahnextraktionen, posttraumatischem und postoperativem Schmerz, Kopfschmerz, akutem Ischiaschmerz, akuten Rückenschmerzen, Tendinitis, Zervikobrachialsyndrom und Tennisellenbogen sowie zur Behandlung von andauernden Schmerzzuständen, wie beispielsweise Rückenschmerzen oder Schmerzen infolge von Tumorerkrankungen.

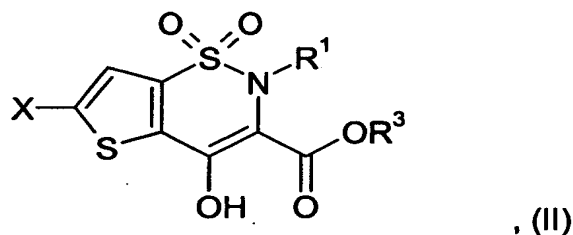
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt bei Erwachsenen 1 bis 300 mg, vorzugsweise 5 bis 50 mg, bei ein- bis dreimal täglicher Gabe.

Zur Therapie können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Monotherapie oder in Kombination mit vasomodulatorisch wirksamen Substanzen, H₁-Antagonisten, Leuko-

trienantagonisten, NO-Synthasehemmern, Antithrombotika oder Substanzen, welche die Angiogenese beeinflussen, gleichzeitig oder zeitlich abgestuft verabreicht werden.

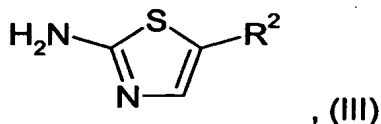
Die vorstehend erwähnten Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden Verfahren erhalten:

(a) Sämtliche Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch Umsetzung von 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel



in der

X und R¹ wie eingangs erwähnt definiert sind und R³ eine C₁₋₈-Alkylgruppe, eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest bedeutet, mit einem in 5-Stellung substituierten 2-Thiazolamin der allgemeinen Formel



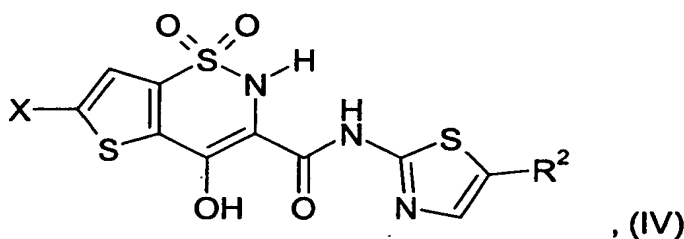
in der

R² die eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist, erhalten.

Die Reaktion der Carbonsäureester der allgemeinen Formel II mit den 2-Thiazolaminen der allgemeinen Formel III erfolgt in geeigneten, indifferenten organischen Lösungsmitteln, beispielsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol oder Tetrahydronaphthalin, in Dimethylformamid,

Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid, in Ethern wie Dimethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Diphenylether oder auch direkt im überschüssigen Amin. Man arbeitet bei einer Temperatur von 60 bis 200°C. Vorzugsweise setzt man in Toluol oder Xylol bei Siedetemperatur um und entfernt den bei der Reaktion entstehenden Alkohol durch azeotrope Destillation oder durch Erhitzen unter Rückfluß, beispielsweise unter Verwendung eines mit Molekularsieb beschickten Soxhlet-Extraktors. Das Produkt kristallisiert direkt aus dem Reaktionsgemisch aus oder wird bei Verwendung eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels durch Zugabe von Wasser ausgefällt.

(b) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X und R² wie eingangs erwähnt definiert sind und R¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, lassen sich auch durch Umsetzung eines 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxids der allgemeinen Formel



in der

X und R² wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel



in der

Y eine Abgangsgruppe wie ein Halogenatom oder den Rest -OSO₂R¹², R¹¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe und R¹² einen Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylrest oder die Trifluormethylgruppe bedeuten, in Gegenwart von Basen erhalten.

Als Basen können Alkali- oder Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natrium-, Kalium-

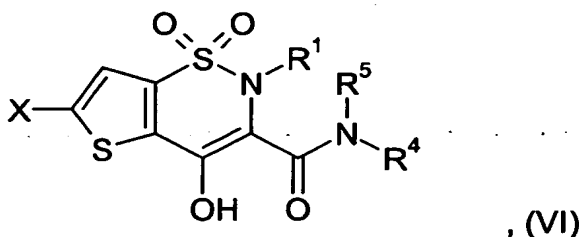
oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate, wie zum Beispiel Natrium- oder Kaliumcarbonat, sowie Alkali- oder Erdalkalimetallalkoholate, beispielsweise Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kalium-*tert.*-butylat, oder tertiäre Amine, beispielsweise Triethylamin, eingesetzt werden, sofern man in wäßrigem Medium, in 5 alkoholischem Medium, wie zum Beispiel in Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, 2-Propanol oder in Mischungen aus den genannten Lösungsmitteln, arbeitet.

Das Alkylierungsmittel, vorzugsweise Methyl- oder Ethylbromid oder -iodid, Dimethylsulfat oder Diethylsulfat, wird in Form einer Lösung in einem geeigneten Lösungsmittel 10 direkt zu den übrigen Komponenten in das Reaktionsgemisch gegeben, wobei im Falle des Methylbromids in einer geschlossenen Apparatur gearbeitet wird. Als weitere Lösungsmittel kommen Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Sulfolan in Frage.

15 Sofern man Alkali- oder Erdalkalicarbonate als Basen verwendet, kommen als Lösungsmittel auch aliphatische Ketone, wie beispielsweise Aceton, in Betracht.

Wird die Reaktion in aprotischen organischen Lösungsmitteln, z.B. in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran oder einem anderen offenkettigen oder 20 cyclischen Ether durchgeführt, so kann man als Basen auch Alkalimetallhydride oder Erdalkalimetallhydride, beispielsweise Natriumhydrid, verwenden. Dabei erfolgt die Zugabe des Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel V jedoch erst, wenn sich das Alkalimetallhydrid bzw. Erdalkalimetallhydrid vollständig mit der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt hat. Die Reaktionstemperatur beträgt –20 bis 25 +120°C.

(c) Sämtliche Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch Umsetzung von 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel



in der

- 5 in der X und R¹ wie eingangs erwähnt definiert sind und R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkylgruppe, eine C₃₋₁₀-Cycloalkylgruppe, einen Arylalkylrest mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Nitro-, Alkoxy- oder Alkylgruppen substituierte Phenylgruppe oder zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine 1-Azetidiny-, 1-Pyrrolidiny-,
10 1-Piperidiny-, Hexahydro-1H-1-azepiny- oder Octahydro-1-azocinygruppe bedeuten, mit einem 2-Thiazolamin der allgemeinen Formel III erhalten.

Die Reaktion der Carbonsäureamide der allgemeinen Formel VI mit 2-Thiazolaminen der allgemeinen Formel III erfolgt in geeigneten, indifferenten organischen
15 Lösungsmitteln, beispielsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol oder o-Dichlorbenzol, in Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder in Hexamethylphosphorsäuretriamid, in Ethern wie z.B. Dimethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Diphenylether, oder auch direkt im überschüssigen Amin. Man arbeitet bei Temperaturen zwischen 80 und 200°C. Vorzugsweise setzt man
20 in Xylol bei Siedetemperatur um, fügt katalytische Mengen von p-Toluolsulfonsäure zu und setzt das aromatische Amin im Überschuß ein. Das Produkt kristallisiert entweder direkt aus dem Reaktionsgemisch aus oder es wird durch Abdampfen des Lösungsmittels erhalten. Es kann aber auch bei Verwendung eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels durch Zugabe von Wasser ausgefällt werden.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls nach an sich bekannten Methoden in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen übergeführt werden. Als Basen kommen beispielsweise Alkalialkoholate, Alkalihydroxide, Erdalkalihydroxide, Trialkylammoniumhydroxide oder
30 Alkylamine in Betracht.

Die als Ausgangsverbindungen dienenden Ester der allgemeinen Formel II sind literaturbekannt und können zum Beispiel nach den in der EP-A-0 001 113 enthaltenen Angaben hergestellt werden.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind ebenfalls literaturbekannt (vgl. H. Erlenmeyer, Z. Herzfeld und B. Prijs, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 1291; K.D. Kulkarni und M.V. Shirsat, *J. Sci. and Ind. Research (India)* **1959**, 18B, 411; C.A. 1960, 54, 14230 d).

10

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV stellt man aus 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel II, in der R¹ ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Umsetzung mit in 5-Stellung substituierten 2-Thiazolaminen der allgemeinen Formel III in geeigneten, indifferenten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 60 bis 200°C her.

15

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI lassen sich in völliger Analogie zu dem oben angegebenen Verfahren (a) aus den 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel II durch Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel R₄NH₂, in der R⁴ wie eingangs erwähnt definiert ist, in einem indifferenten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 60 und 200°C und unter ständigem Entfernen des dabei freiwerdenden Alkohols durch azeotrope Destillation herstellen.

20

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittelformen, welche die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen enthalten, beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln oder Suppositorien.

25

Wie eingangs erwähnt besitzen die 4-Hydroxy-2H-thieno-[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Diese Verbindungen wirken stark entzündungshemmend, mildern den Entzündungsschmerz und sind für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen

30

besonders geeignet.

Es wurde beispielsweise die Substanz

- 5 A = 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

an der Ratte nach oraler Gabe auf ihre antiphlogistische Wirkung mit Hilfe des Kaolin- und Carrageeninödemtestes untersucht.

10

Die Prüfung auf die Wirkung gegenüber dem Kaolinödem der Rattenhinterpfote wurde an männlichen Chbb:Thom-Ratten mit einem Gewicht zwischen 120 und 145 g durchgeführt. Der Provokation des Kaolinödems diente entsprechend den Angaben von Hillebrecht (*Arzneimittel-Forsch.* 1954, 4, 607) eine subplantare Injektion von 0.05 ml
15 einer 10%igen Suspension von Kaolin in 0.85%iger Kochsalzlösung in eine Hinterpfote. Die zweite Hinterpfote erhielt das gleiche Volumen 0.85%iger Kochsalzlösung subplantar. Die Messung der Pfortendicke erfolgte entsprechend den Angaben von Doepfner und Cerletti (*Int. Arch. Allergy appl. Immunol.* 1958, 12, 89) über die Bestimmung des maximalen sagittalen Durchmessers mit Hilfe einer Meßuhr mit
20 konstantem Auflagedruck vor und 5 Stunden nach Ödemauslösung.

Die Prüfsubstanzen wurden 30 Minuten vor der Ödemauslösung als Verreibung in 1%iger Tylose (1 ml/100 mg/Tier) per Schlundsonde verabreicht.

25 Von dem Durchmesser der mit Kaolin behandelten Pforte wurde der zu Versuchsbeginn gemessene Pfortendurchmesser sowie die an der Nachbarpfote abzulesende, durch die Injektion bedingte Durchmesserzunahme abgezogen und die Differenz als echter Schwellungswert weiterverrechnet.

30 Die ED₃₅ für das Kaolinödem wurde nach linearer Regressionsanalyse mit den Vertrauensgrenzen nach Fieller (*Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 1944, 17, 117) als die Dosis berechnet, die zu einer Reduktion der Pfortenschwellung um 35% gegenüber der bei den Kontrolltieren beobachteten führte.

Der Auslösung des Carrageeninödemes diene entsprechend den Angaben von Winter et al. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1962**, *111*, 544) die subplantare Injektion von 0.05 ml einer 1%igen Lösung von Carrageenin in 0.85%iger Natriumchloridlösung. Die Prüfsubstanzen wurden 3 Stunden vor der Ödemprovokation verabreicht. Für die Bewertung der ödemhemmenden Wirkung wurde der 60 Minuten nach Ödemauslösung gewonnene Meßwert herangezogen. Die übrigen Details bei der Versuchsdurchführung und Auswertung der Meßergebnisse entsprechen denen, die oben für das Kaolinödem bereits geschildert wurden.

Die Plasmahalbwertszeit kann nach einer Beschreibung gemäß Engelhardt et al. (Engelhardt et al., *Inflamm. Res.* **1995**, *44*, 423-433) bestimmt werden, wobei eine modifizierte Methode von Randall und Selitto (L.O. Randall, J.J. Selitto, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **1957**, *111*, 409-419) angewandt wird.

Dazu werden männlichen, mit Ether betäubten Ratten, die ein Gewicht von 100 und 150 g besitzen, 0.1 mL einer frisch hergestellten Suspension aus 1.12 g gefriergetrockneter Hefe in 18.9 mL 5.55%iger Glucoselösung subplantar in die rechte Hinterpfote injiziert. Drei Stunden nach der subplantaren Gabe der Hefesuspension wird die Schmerzschwelle in Gramm des Kontaktdrucks gemessen. Anschließend werden den Tieren jeweils 1.5, 3, 6 und 18 Stunden vor der Schmerzmessung die Testsubstanzen oral verabreicht. Ein ED₁₅₀ (z.B. die Dosierung, die die Schmerzschwelle um 50% erhöht) wird durch lineare Regressionsanalyse ermittelt.

Die unterschiedliche Hemmung von COX-1 und COX-2 kann mittels Zell und Zell-frei Tests *in vitro* bestimmt werden. Ein Beispiel ist der menschlichen Vollblut-Assay, der gemäß einer Methode von Patrignani et al. (P. Patrignani, M.R. Panana, A. Greco, O. Fusco, C. Natoli, S. Iacobelli et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *271*, 1705-1710) durchgeführt wird. Dazu spenden mindestens fünf Probanden Blut. Alle haben seit mindestens 10 Tagen vor der Blutspende kein Aspirin genommen.

Messung der COX-1 Aktivität: Humanes venöses Blut (50 mL) wird in einem Polypropylen-Röhrchen ohne Antikoagulantien gesammelt. Je 2 µL der Testsubstanz werden in jedes zuvor etikettierte Reaktionsröhrchen (in dreifacher Ausführung) vor dem Sammeln des Blutes pipettiert, so dass die geeignete Endkonzentration erreicht wird. Vollblut (500 µL) wird sofort in jedes Röhrchen hinzugegeben. Alle Röhrchen

werden gut durchmischt und für 60 Minuten bei 37°C (5% CO₂) in einen Inkubator gegeben. Der Assay wird durch Zentrifugieren der Proben für 5 Minuten bei 12000 g gestoppt. 100 µL des Serums werden entnommen und mit 400 µL Methanol vermischt. Anschließend wird nochmals für 5 Minuten bei 12000 g zentrifugiert. Die Thromboxan B₂ (TxB₂)-Höhen im Überstand werden mittels RIA (radioimmuno assay; New England Nuclear, NEN, Bad Homburg, Deutschland) bestimmt.

Messung der COX-2 Aktivität: Humanes venöses Blut (50 mL) wird in einem Polypropylen-Röhrchen mit dem Antikoagulant (Heparin, 10 IU pro mL Vollblut, Endkonzentration) gesammelt und vorsichtig gemischt. Vor der Blutentnahme werden 2 µL der Testsubstanz in zuvor etikettierte Reaktionsröhrchen (in dreifacher Ausführung) pipettiert, so dass die geeignete Endkonzentration erreicht wird. Das anticoagulierende Blut (500 µL) wird in jedes Röhrchen hinzugegeben. Dies wird gut durchmischt und für 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Lipopolysaccharide (LPS, 5 mg/mL Lösung) vom *Escherischia Coli* Serotyp 0111:B4 (Sigma, St. Louis, MI, USA) werden in Phosphatgepufferter Kochsalzlösung gelöst. Anschließend werden 10 µL LPS (Endkonzentration, 100 µL/mL) in jedes Fläschchen hinzugegeben, um die Monozyten im Vollblut anzuregen und eine COX-2 Expression zu induzieren. Die Fläschchen werden daraufhin erneut gut durchmischt und für 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Dann werden die Proben für 5 Minuten bei 1200 g zentrifugiert, um das zellfreie Plasma zu erhalten. Das Plasma (100 µL) wird mit 400 µL Methanol gemischt. Die Proben werden erneut für 5 Minuten bei 1200 g zentrifugiert und die PGE₂-Konzentrationen im Überstand mittels RIA (radioimmuno assay; New England Nuclear, NEN, Bad Homburg, Deutschland) bestimmt.

Alle Substanzen sind in den für die Therapie in Frage kommenden Dosierungen untoxisch.

Experimenteller Teil

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie zu beschränken:

5

Beispiel 1

6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

10

3.097 g (0.01 mol) 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno-[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 1.25 g (0.011 mol) 5-Methyl-2-thiazolamin werden in 0.4 l wasserfreiem Xylol 24 Stunden in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Das dabei entstehende Methanol wird mit 4Å-Molekularsieb, das sich in einem Soxhlet-Aufsatz befindet, aus der Mischung entfernt. Nach vollendeter Umsetzung läßt man auf etwa 120°C abkühlen, setzt eine Spatelspitze Tierkohle zu und erhitzt nochmals kurz zum Rückfluß. Die etwa 120°C heiße Reaktionsmischung wird anschließend über einen mit Glycerin beschickten und auf 120°C vorgeheizten Heißwassertrichter filtriert. Das auf etwa 70°C abgekühlte Filtrat wird angerieben, woraufhin sich orangefarbene Kristalle abzuscheiden beginnen. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht bei einer Temperatur von -5°C stehen, nutscht den ausgefallenen Niederschlag ab und wäscht gründlich mit eiskaltem Xylol nach. Nach Umkristallisation aus Diisopropylether und 6-stündigem Trocknen im Vakuumtrockenschrank bei 1 mm Hg und 120°C erhält man 2.64 g Produkt in Form orangegelber Kristalle.

20

25

Ausbeute: 67% der Theorie

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp.}} = 203-205^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung)

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_3$ (391.86)

30

Ber.:	C 36.78	H 2.57	Cl 9.05	N 10.72	S 24.54
-------	---------	--------	---------	---------	---------

Gef.:	C 36.95	H 2.63	Cl 8.95	N 10.85	S 24.47
-------	---------	--------	---------	---------	---------

IR (KBr) : C=O 1615, Amid-II 1520, SO_2 1330, 1180/cm.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO/CD}_3\text{OD}$; 400 MHz): $\delta/\text{ppm} = 7.39$ (1H-s: Thiophen-H); 7.01(1H-q, J

< 2 Hz, Thiazol-H); 2.87 (3H-s: 2-CH₃); 2.32 (3H-d, J < 2 Hz, 5'-CH₃) : 2 austauschbare Protonen.

R_F = 0.11 (Merck-DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F-254; Fließmittel: Dichlormethan/-Methanol 95:5 v/v); 0.15 (Fließmittel: Chloroform/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 68:15:15:2).

Beispiel 2

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-6-(trifluormethyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-Hydroxy-2-methyl-6-(trifluormethyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 5-Methyl-2-thiazolamin.

Ausbeute: 58% der Theorie

R_F = 0.13 (Merck-DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F-254; Fließmittel: Dichlormethan/-Methanol 95:5 v/v)

Beispiel 3

6-Brom-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-Brom-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 5-Methyl-2-thiazolamin.

Ausbeute: 65 % der Theorie (orangegelbe Kristalle)

Elementaranalyse: C₁₂H₁₀BrN₃O₄S₃ (436.31)

Ber.:	C 33.03	H 2.31	Br 18.31	N 9.63	S 22.04
-------	---------	--------	----------	--------	---------

Gef.:	C 33.20	H 2.42	Br 18.06	N 9.90	S 21.85
-------	---------	--------	----------	--------	---------

IR (KBr): C=O 1615, Amid-II 1540, SO₂ 1340, 1175/cm.

R_F = 0.18 (Merck-DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F-254; Fließmittel Chloroform/-Cyclohexan/Methanol/ konz. Ammoniak 68:15:15:2)

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Zubereitungsformen:

Beispiel I

5

Tabletten mit 10 mg 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Zusammensetzung:

10

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	10.0 mg
Maisstärke	112.0 mg
Polyvinylpyrrolidon	175.0 mg
15 Magnesiumstearat	<u>3.0 mg</u>
	300.0 mg

Herstellungsverfahren:

20 Die Mischung der Wirksubstanz mit Maisstärke wird mit einer 14%igen Lösung des Polyvinylpyrrolidons in Wasser durch ein Sieb mit 1.5 mm Maschenweite granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

25 Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

Beispiel II

30 Dragées mit 10 mg 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	10.0 mg
Maisstärke	260.0 mg
Gelatine	8.0 mg
5 Talk	18.0 mg
Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
	300.0 mg

Herstellungsverfahren:

10

Die Mischung der Wirksubstanz mit Maisstärke wird mit einer 10%igen wäßrigen Gelatine-Mischung durch ein Sieb der Maschenweite 1.5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Talk und Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt.

15

Kerngewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, gewölbt

20

Die Dragéekerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Drageegewicht: 540 mg

25 Beispiel III

Gelatine-Kapseln mit 10 mg 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

30 Zusammensetzung:

1 Gelatinekapsel enthält:

Wirksubstanz	10.0 mg
Maisstärke	400.0 mg

Aerosil	6.0 mg
Magnesiumstearat	<u>8.0 mg</u>
	424.0 mg

5 Herstellungsverfahren:

Die Substanzen werden intensiv gemischt und in Gelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselinhalt: 424 mg

10

Beispiel IV

Suppositorien mit 15 mg 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

15

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	15.0 mg
Suppositorienmasse (z.B. Witepsol W 45)	<u>1725.0 mg</u>
	1740.0 mg

20

Herstellungsverfahren:

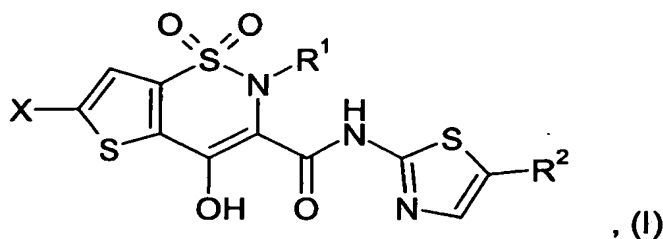
25 Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird mit Hilfe eines Eintauchhomogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte Zäpfchenmasse eingerührt. Die Masse wird bei 38°C in leicht vorgekühlte Formen gegossen.

Patentansprüche

EPO-Munich
51

26. Juli 2002

- 5 1. 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel



10 in der

X ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder die Trifluormethylgruppe,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

15

R² eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, sowie

deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

- 20 2. 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und dessen physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

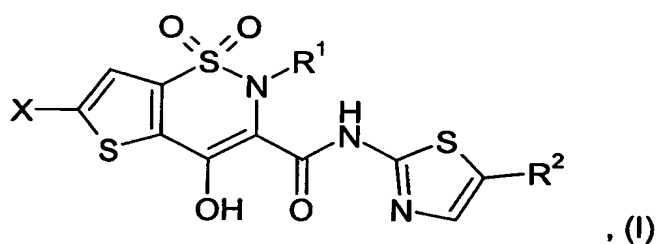
3. Arzneimittel, enthaltend eine Substanz der allgemeinen Formel I gemäß
25 Anspruch 1 neben üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen.

4. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines
Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, von akuten
Schüben intermittierender und chronischer aktivierter Arthrose, von rheumatoider
30 Arthritis (chronischer Polyarthritis), von Morbus Bechterew, zur Vorbeugung und

Behandlung von Neoplasien sowie von akuten sowie andauernden Schmerzzuständen.

5. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

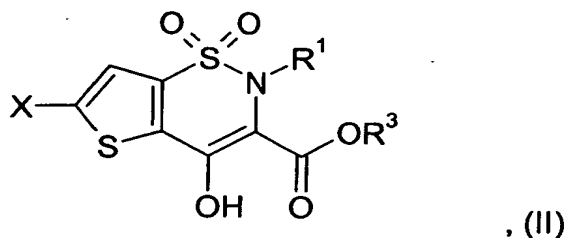
X ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder die Trifluormethylgruppe,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R² eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, sowie

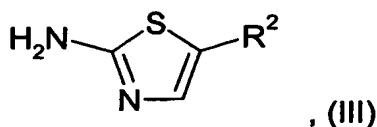
deren Salze mit anorganischen oder organischen Basen, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxide der allgemeinen Formel



in der

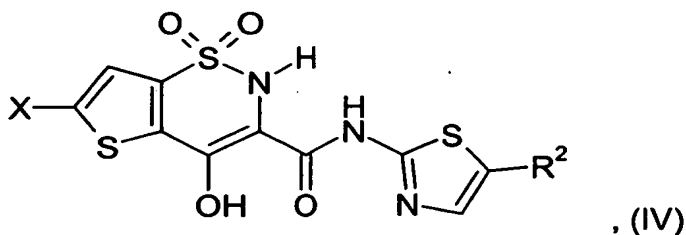
- 5 X und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind und R³ eine C₁₋₈-Alkylgruppe, eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest bedeuten, mit einem in 5-Stellung substituierten 2-Thiazolamin der allgemeinen Formel



10 in der

R² wie in Anspruch 1 definiert ist, umgesetzt werden, oder

- 15 (b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X und R² wie in Anspruch 1 definiert sind und R¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, Umsetzung der 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel



20

in der

X und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel

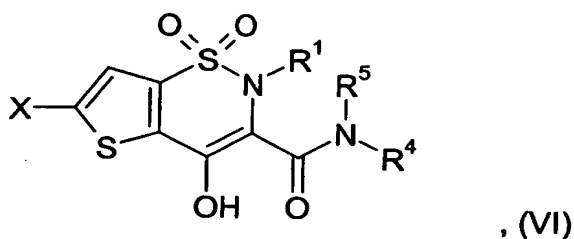
25



in der

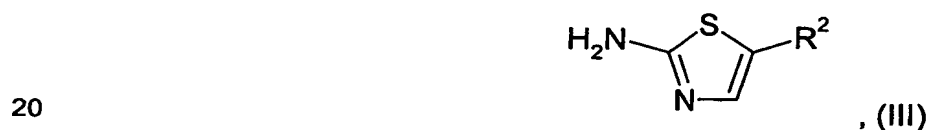
Y eine Abgangsgruppe und R¹¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen, umgesetzt werden oder

- 5 (c) 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel



10 in der

X und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind und R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkylgruppe, eine C₃₋₁₀-Cycloalkylgruppe, einen Arylalkylrest mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch
15 Nitro-, Alkoxy- oder Alkylgruppen substituierten Phenylrest oder zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine 1-Azetidinyl-, 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl- oder Octahydro-1-azocinylgruppe bedeuten, mit 2-Thiazol-
aminen der allgemeinen Formel



20

in der

R² wie in Anspruch 1 definiert ist, umgesetzt werden

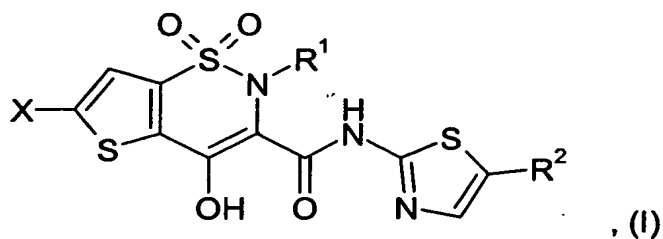
25

und gegebenenfalls die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I anschließend in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen übergeführt werden.

26 Juli 2002

Zusammenfassung

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel



10 in der X, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, sowie Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen wirken entzündungshemmend, sie mildern den Entzündungsschmerz und eignen sich besonders zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen.

